Lane Medical Library 1926

Vergleichende Untersuchungen
über
Heilerfolge nach kombinierter Salvarsan-Quecksilberkur und intravenös-intramuskulärer Wismutbehandlung

---

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

bei der

Medizinischen Fakultät

der

Hessischen Ludwigs-Universität zu Gießen

eingereicht von

Ludwig Bernhardt
aus Gießen

Gießen
Druck von Otto Meyer.
1926

Genehmigt durch den Prüfungsausschuß
am 6. November 1925.
Berichterstatter: Prof. Dr. Jesionek.

Als viertes Mittel im Kampfe gegen die Syphilis hat sich neben Quecksilber, Salvarsan und Jod, das Wismut sowohl in der Form des in Öl suspendierten colloidalen Metalles, als auch in seinen verschiedenen Verbindungen einen Platz zu erobern gewußt. Die Hoffnungen, die man nach der Einführung des Salvarsans auf dieses Mittel in Bezug auf die Abortivheilung der Lues setzte, haben sich nicht in vollem Maße erfüllt. Man machte außerdem gerade in den letzten Jahren die Erfahrung, daß die Wirkung der Salvarsane keine so offensichtliche, schlagartige mehr war, wie zu Beginn der Salvarsanaera. Eine befriedigende Aufklärung dieser auch in der Gießener Hautklinik beobachteten Tatsache konnte nicht gegeben werden. Diese Unsicherheit der Wirkung im Verein mit Fällen, die sich gegen Salvarsan vollkommen refraktär verhielten, bereitete der Einführung des Wismuts in die Syphilistherapie einen günstigen Boden. Die Erfahrung lehrte nämlich, daß gerade salvarsanfeste Syphilis auf Wismut sehr gut reagierte und zur Ausheilung kam. Allerdings wird von Hoffmann immer wieder betont, daß es keine salvarsanfeste Lues im strengen Sinne gibt, da in derartigen Fällen Heilerfolge durch Wechsel der Salvarsanpräparate erzielt werden können.

Immerhin mußte uns ein neues Mittel, das in seinen Nebenwirkungen harmloser als das Quecksilber und in seiner Anwendungsweise bequemer als das Salvarsan schien, sehr willkommen sein. Nicht zuletzt verdienen auch die Erfolge, die man bei der Tertiärlues und der Nervensyphilis erzielen konnte, eine Würdigung, die eine nähere Beschäftigung mit dem Wismut notwendig erscheinen lassen. (Citron.)

Wie lange Zeit beim Quecksilber, so stehen heute beim Wismut die Fragen zur Debatte — welches ist der geeignetste Weg der Einführung in den menschlichen Körper und welches der in chemischer Zusammensetzung verschiedenartigsten Präparate ist zu wählen? Während sich der Eine über intravenöse oder intramuskuläre Injection nicht einigen kann, gibt der Andere combiniert intravenös-intramuskulär, der Dritte gar empfiehlt die Schmierkur mit Wismutsalben. (Oelze.) Auch die interne Applikation wird nicht lange auf sich warten lassen. Daß diese Unklarheit über die Anwendungsart aufkommen konnte, beweist wohl, daß man mit jeder der Methoden und mit jedem Präparat Heilerfolge erzielen konnte; es steht aber wohl außer Zweifel, daß diese Behandlungsarten nicht gleichwertig sein können. So mögen die Anhänger dieser Methode rasch und energisch und kurze Zeit behandeln und zum Erfolg kommen; die Anhänger jener Methode aber behandeln langsam, milde und vielleicht nachhaltiger, der Dritte wieder vermeidet durch seine Applikationsweise schwere Intoxikationserscheinungen, trotz vorhandener Heilwirkung.

Um zu einem Urteil über die Applikationsart und den Heilwert eines Präparates zu gelangen, stehen zwei Wege offen:

Einmal genaueste quantitative Wismutstoffwechseluntersuchungen an mit Wismutpräparaten auf verschiedene Weise behandelten Kranken. Die Untersuchungen haben die Aufgabe, die Frage der Resorption, der Ausscheidung und der Remanenz des Metalles zu prüfen, da Heil- und Giftwirkung in hohem Maße hiervon abhängig ist. Es leuchtet ein, daß es für den Arzt von größter Wichtigkeit ist, zu wissen, wie schnell das angewandte Wismut bei verschiedenartigen Präparaten und Applikationsweisen resorbiert, wie lange es im Körper bleibt, wie es verteilt und in welchen Mengenverhältnissen es ausgeschieden wird. Ausführlich wurden diese Verhältnisse an Hand von über 2000 quantitativen Bestimmungen in den täglich ausgeschiedenen Urinmengen zum größten Teil geklärt von Engel-

hardt, der zur quantitativen Bestimmung eine eigenst ausgearbeitete Methode benutzte. Die Versuchsergebnisse, der noch nicht publizierten Arbeit, wurden mir zur Einsicht freundlichst überlassen. Am Tiere wurden diese Verhältnisse von Lomholt eingehend studiert. Näher auf diese Abhandlungen einzugehen, würde den Rahmen der Arbeit überschreiten!

Da also dieser erste Weg durch Prüfung des Wismutstoffwechsels an Mensch und Tier beschritten war, wurde von mir der ergänzende zweite gewählt – die vergleichende Statistik. Aus der Unzahl der Wismutpräparate wählte ich das Bismuto-Yatren. Die Gründe waren einmal rein äußerlicher Art, da mir mit diesem Präparat die größte Anzahl nachuntersuchter Fälle zur Verfügung stand, dann aber schien mir die spezifisch-unspezifische Therapie – (Hauck, Kyrle, Engelhardt) — der Lues durch die Eigenart der einzeitig intravenös-intramuskulären Injection und den Jod- und Chiningehalt bei Verwendung dieses Präparates gegeben zu sein.

Statistiken über Heilerfolge nach Salvarsan- bezw. Salvarsan-Quecksilberbehandlung sind in reicher Fülle vorhanden; die klinischen Erfahrungen nach Wismutbehandlung sind in größeren, ausführlicheren Statistiken meines Wissens noch nicht zusammengefaßt worden. Das veröffentlichte Material bezieht sich auf kleinere Versuchsreihen, die meistens Nachuntersuchungen vermissen lassen und zudem mit den allerverschiedensten Präparaten erhalten wurden. Statistiken, die die Ergebnisse einer Salvarsan-Quecksilbertherapie mit denen einer reinen Wismuttherapie vergleichen, sind mir nicht bekannt. Nur Schumacher und Spatz behandeln vergleichsweise ca. 30 Patienten mit Bismuto-Yatren intravenös-intramuskulär und die gleiche Zahl mit Salvarsan-Quecksilber. Sie kommen zu dem Ergebnis, daß die einzeitig intravenös-intramuskuläre Bismuto-Yatrenkur, was die Beeinflussung der Wassermannschen Reaktion zu Ende der Kur angeht, ungefähr gleiche Heilerfolge aufzuweisen hat, wie eine combinierte Salvarsan-Quecksilberkur. Gleich hier

schon möchte ich bemerken, daß unsere Untersuchungen dieses günstige Ergebnis vermissen ließen.

Bei der Aufstellung der Statistiken bin ich mir der Fehlergrenzen, die Statistiken immer in sich bergen, wohl bewußt. Über den endgültigen Wert der Bismuto-Yatren-behandlung zu urteilen, ist auf Grund vorliegenden Materials nicht möglich. Es soll hier nur untersucht werden, in wieweit sich Unterschiede ergeben zwischen der in der Gießener Hautklinik geübten Salvarsan-Quecksilberbehandlung und der reinen Wismutbehandlung der Lues. Gleichzeitig interessieren uns auch die Heilerfolge mit Salvarsan-Quecksilber, insofern als ein Vergleich mit den Ergebnissen anderer Untersucher angebracht schien.

Die Zusammenstellung des Materials geschah an Hand der Krankengeschichten, die ergänzt wurden durch die poliklinischen Tafeln und die Kartothek der Beratungsstelle.

Kurz erwähnt sei, daß unser Material aus den Jahrgängen 1923, 1924 und Anfang 1925 stammt.

Die Beobachtungsdauer beträgt ein Monat bis ein Jahr bei den Wismutfällen, während die Salvarsan-Quecksilberfälle in einzelnen Fällen noch nach 2—3 Jahren beobachtet werden konnten.

Die Behandlungszeit erstreckt sich auf eine Dauer von durchschnittlich 6—8 Wochen für eine Kur. Die Salvarsane wurden individuell dosiert; bei Männern wurde durchschnittlich eine Gesamtdosis von 6,0 gr Neosalvarsan, bezw. 4,5 gr Altsalvarsan, bei Frauen 5,0 gr Neosalvarsan, bezw. 3,5 bis 4 gr Altsalvarsan verabreicht. Das Quecksilber wurde in Form der grauen Salbe als Schmierkur angewandt; die durchschnittlichen Gesamtgaben waren bei Männern 144 gr, bei Frauen 120 gr der offizinellen grauen Salbe in Tagesdosen von 4,0 gr pro Injunction.

Wir haben an unserer Klinik an der alten Schmierkur festgehalten, da wir diese für die wirksamste und harmloseste Art der Quecksilbereinverleibung erachten. Unbewußt hat man diese Applikationsart schon vor 400 Jahren angewandt, ohne allerdings die schädlichen Nebenwirkungen,

die einmal durch die nicht beseitigten chemischen Unreinheiten des Quecksilbers, dann aber auch durch die mangelnde Kenntnis seines Wirkungsmechanismus und durch kritiklose Anwendung entstanden, verhindern zu können.

Der einzige Fortschritt, der allmählich durch experimentelle Untersuchungen an Mensch und Tier erzielt wurde, war der: das Quecksilber so zu dosieren, daß die früher an der Tagesordnung gewesenen schweren Intoxikationserscheinungen bei genügender Vorsicht hintangehalten werden konnten.

Eine bessere Applikationsart, als die Injunktionen mit grauer Salbe, konnten auch neuere experimentelle und klinische Untersuchungen nicht herausfinden.

Tatsächlich geht aus den folgenden Untersuchungen hervor, daß es an der Gießener Hautklinik gelungen ist, durch vorsichtige und zweckentsprechende Dosierung unangenehme Nebenerscheinungen zu verhindern. In einem Falle trat neben einer Albuminurie eine Zylindrurie (granulierte Zylinder) auf, während die Stomatitis mercurialis durch die vorzügliche Zahn- und Mundpflege fast völlig vermieden werden konnte. Drei leichte Fälle von Quecksilberdermatitiden konnten wir beobachten, jedoch war nur eine Unterbrechung der Schmierkur von vier Tagen notwendig. In einem Falle mußte das Quecksilber nach drei Touren abgesetzt werden; hier handelte es sich um eine hochgradig gegen Quecksilber überempfindliche Haut. Salvarsanschäden waren verhältnismäßig selten. Nur in einem Falle mußte sechs Tage mit Salvarsan wegen Auftretens eines Ikterus ausgesetzt werden. Salvarsandermatitiden kamen bei den hundert Fällen nicht zur Beobachtung. Auch konnten wir in einzelnen Fällen Temperaturanstieg bis zu 40,5 Grad (besonders nach Altsalvarsaninjection), Zahnschmerz und Erbrechen feststellen. Durch Vergrößerung der Intervalle zwischen den Injectionen konnte auch hier eine Verschleppung der Salvarsantherapie verhindert werden.

Näher auf die Nebenerscheinungen einzugehen, erübrigt sich, da über Salvarsanschäden eine Menge größerer Arbeiten vorliegen.

Der Übersichtlichkeit halber teile ich das Material in zwei Gruppen, die nach gesonderter Besprechung einem Vergleich unterzogen werden sollen:

I. mit Salvarsan-Quecksilber behandelte Fälle,

II. mit Bismuto-Yatren behandelte Fälle.

I. Im ganzen standen uns 100 wahllos herausgegriffene Fälle zur Verfügung.

Ein Unterschied zwischen Altsalvarsan und Neosalvarsan wurde nicht gemacht. (27 Fälle Alt., 73 Fälle Neos.)

Um auch die Wirkung der Kuren auf die einzelnen Stadien beurteilen zu können, unterscheide ich zwischen:

Fälle von primärer Lues mit negativer WaR.
Fälle von primärer Lues mit positiver WaR.
Fälle von secundärer Lues mit positiver WaR.
Fälle von secundärer Lues mit stark positiver WaR.
Fälle von latenter Lues mit positiver WaR.
Fälle von latenter Lues mit negativer WaR.
Fälle von tertiärer Lues.
Fälle von Lues congenita.

Von 11 Fällen *primärer Lues mit negativem Wassermann* waren sämtliche bis zu Ende der Kur negativ geblieben; es war die WaR während der Kur keinerlei positiver Schwankung unterworfen.

Lues I. mit positivem Wassermann waren 3 Fälle. Von diesen 3 Fällen waren am Ende der Kur 2 serologisch negativ, während im dritten Falle die WaR nur eine serologische Abschwächung erfahren hatte.

Bei den 27 Fällen *secundärer Lues mit positiver WaR* konnten zu Ende der Kur 18 serologisch negativ, 4 serologisch abgeschwächt und 5 unverändert entlassen werden. In 2 Fällen war die WaR bei Entlassung, gegenüber dem Wassermann zu Beginn der Kur, stärker positiv geworden. Es scheint mir jedoch, daß auf diese Ergebnisse kein allzugroßes Gewicht gelegt werden darf, da den Schwankungen des Positivitätsgrades bei der WaR keine allzugroße Bedeutung zukommen dürfte. Ähnliches gilt natürlich auch für die mit nur wenig abgeschwächter Reaktion Entlassenen.

Von 48 Fällen *rezenter Lues, die mit stark positivem Wassermann* zur Behandlung kamen, zeigten am Ende der Kur 18 eine negative Blutreaktion, während 21 serologisch abgeschwächt und 9 Fälle unverändert stark positiv geblieben waren.

Bei 2 Fällen von *seropositiver Lues ohne klinische Erscheinungen* konnte bei dem einen nur eine Abschwächung der WaR erzielt werden, während der andere unverändert positiv entlassen werden mußte.

4 Fälle von *latenter Lues mit negativem Blutwassermann* sind bis zu Ende der Kur sämtlich negativ geblieben.

Von 4 Fällen *Lues III* zeigten 2 am Ende der Kur eine Abschwächung der Serumreaktion, während 2 mit unverändert stark positiver Blutreaktion entlassen werden mußten.

Die stark positive Serumreaktion des einzigen mit Salvarsan-Quecksilber behandelten Falles von *Lues congenita* konnte durch die Therapie nicht beeinflußt werden.

Die folgende Tabelle veranschaulicht die Beeinflussung der WaR nach einer Salvarsan-Quecksilberkur:

Tabelle I.

	Am Ende der Kur waren von . . . Fällen	negativ	serolog. abgeschwächt	unverändert positiv
Lues I. neg. . .	11 (9)	11 (9)	—	—
Lues I. pos. . .	3 (2)	2	1	— (2)
Lues II. pos. . .	27 (22)	18 (14)	4 (2)	5 (6)
Lues II. stark pos.	48 (40)	18 (24)	21 (8)	9 (8)
Lues lat. pos. . .	2 (2)	— (2)	1	1
Lues lat. neg. . .	4 (4)	4 (2)	—	— (2)
Lues III.	4 (4)	—	2 (2)	2 (2)
Lues congen. . .	1 (1)	—	— (1)	1
	100 (84)	53 (51)	29 (13)	18 (20)

Es ergibt sich, daß von 100 zur Behandlung gekommenen Fällen 53 negativ entlassen wurden, während die Behandlung bei 29 nur zu einem Schwächerwerden der positiven

Reaktion führte. Bei 18 % konnte eine Beeinflussung der Reaktion nach der negativen Seite hin nicht erzielt werden.

Von 100 Fällen zeigten 15 zu Beginn der Behandlung eine negative Blutreaktion. Berücksichtigen wir nur die Luesfälle verschiedenster Stadien, die mit positivem Wassermann in Behandlung kamen (85), so können wir betreffs des Heilerfolges sagen, daß wir in 38 von diesen Fällen, also in 44,7 % eine negative Reaktion erzielen konnten; eine Abschwächung konnten wir in 29 Fällen, also in 34,1 % erreichen. Unbeeinflußt positiv blieb die Reaktion in 21,2 %.

Die eingeklammerten Zahlen ergeben die Fälle, die einer längeren klinischen Beobachtung unterstanden; diese wollen wir jetzt einer näheren Besprechung unterziehen!

Zur Nachuntersuchung kamen von 11 Patienten mit *seronegativer Lues I* 9 Fälle. Es waren weder klinische, noch serologische Rezidive aufgetreten!

Von 3 Fällen *primärer Lues mit positiver Blutreaktion* konnten wir 2 nachuntersuchen. Beide zeigten jetzt, nach negativer WaR bei Entlassung, eine geringe serologische Schwankung im positiven Sinne, aber keine klinischen Erscheinungen.

Von 27 Fällen *rezenter Lues mit positiver WaR* erschienen 22 zur Nachschau. Wir konnten in 14 Fällen eine serologische wie klinische Rezidivfreiheit feststellen (von diesen 14 Fällen waren seit Entlassung 11 negativ geblieben, während 3 in der Remanenzzeit negativ geworden waren). Zwei Fälle waren serologisch abgeschwächt, dagegen aber 6 Fälle unverändert positiv geblieben.

Von 48 behandelten Fällen *rezenter Lues mit stark positivem Wassermann,* kamen 40 zur Nachuntersuchung: 16 waren rezidivfrei geblieben, 8 in der Remanenzzeit negativ geworden; dagegen zeigten 8 Fälle ein gegenüber dem Abgangsbefund feststellbare Abschwächung. 8 waren unverändert positiv geblieben.

2 Fälle von *latenter Lues seropositiva,* von denen der eine serologisch abgeschwächt, der andere unverändert

entlassen wurde, konnten wir nachuntersuchen und fanden in beiden Fällen weder klinische noch serologische Erscheinungen. Die Blutreaktion war während der Remanenzzeit negativ geworden.

Von 4 Fällen *latenter Lues mit negativer WaR*, die mit negativem Wassermann entlassen wurden, kamen 4 zur Nachschau und zeigten in 2 Fällen eine geringe Schwankung der WaR in positivem Sinne, während die beiden anderen rezidivfrei geblieben waren.

Bei keinem der 4 Fälle von *Lues III* konnte ein Negativwerden der WaR beobachtet werden. Während 2 Fälle annähernd negativ geworden waren, waren die beiden anderen unbeeinflußt positiv.

Ein Fall von *Lues congenita* zeigte nach einer Beobachtungszeit von zehn Wochen einen noch positiven Befund.

Im ganzen waren also von 100 % nachuntersuchten Patienten:

60,7 % negativ,
15,5 % serologisch abgeschwächt,
23,8 % unverändert positiv.

Von diesen 60,7 % negativen Fällen waren 47,6 % seit Entlassung negativ geblieben, während 13,1 % in der Remanenzzeit negativ geworden waren.

Unter 84 nachuntersuchten Patienten fanden wir 57 = 67,8 % rezidivfrei. Bei 24 Patienten, also 28,6 % konnten wir serologische und bei 3 Fällen, also 3,6 % klinische und serologische Rezidive feststellen.

Die zeitlichen Zwischenräume bis zum Auftreten der Rezidive sind sehr verschieden gewesen; hauptsächlich aber fallen sie in die Zeit zwischen ein viertel bis ein halbes Jahr nach Entlassung.

Die klinischen Rezidive manifestieren sich in Form von Exanthemen und von Spirochaeten führenden und nässenden Papeln an den Schleimhäuten des Genitale und der Mundhöhle.

Die Fälle mit klinischem Rezidiv verteilen sich wie folgt:

1. Fall.

H. N. kommt mit einer rezenten Lues mit stark positiver WaR zur Behandlung. Infektion vor 6 Monaten. Er wurde im Verlaufe von 8 Wochen mit 4,56 gr Neosalvarsan und 96 gr Ung. hydrarg. ciner. behandelt. Während der Kur keinerlei Nebenerscheinungen. Am Ende der Behandlung war der Wassermann noch unverändert stark positiv geblieben $\frac{+++}{+++}$. Nach drei Jahren kommt Patient zur Nachschau. Er gibt an, daß seit etwa drei Wochen ein Geschwür am Genitale aufgetreten ist; letzter Geschlechtsverkehr vor 6 Wochen. Ein Abstrich ergab: Pallida +++ WaR $\frac{+++}{+++}$.

2. Fall.

A. S. kommt zur Untersuchung mit der Angabe, seit 10 Tagen ein Geschwür am Glied zu haben. WaR $\frac{+++}{+++}$ Nach 6 wöchentlicher Behandlung (mit einer Gesamtdosis von 6,0 gr Neosalvarsan und 144 gr Ung. hydrarg. ciner.) konnte er mit serologisch abgeschwächter Blutreaktion $\frac{+--}{+--}$ entlassen werden. Ernstere Nebenerscheinungen während der Kur sind nicht aufgetreten. Patient kommt nach 8 Wochen zur Nachkontrolle. Wir konnten außer einer noch deutlichen Sklerose am alten P. A. Roseolen feststellen. WaR war weiterhin abgeschwächt $\frac{+--}{---}$.

3. Fall.

P. S. kommt mit einer rezenten Lues mit stark positivem Wassermann zur Behandlung. Infektion vor zwei Monaten. Nach 6 wöchentlicher Kur mit 4,5 gr Neosalvarsan und 144 gr Ung. hydrarg. ciner. kam er mit abgeschwächter Serumreaktion $\frac{+}{++}$ zur Entlassung. Bei einer Nachuntersuchung nach 6 Monaten konnten wir wiederum eine stark positive Wassermannsche Reaktion $\frac{+++}{+++}$ feststellen. Außerdem war ein klinisches Rezidiv von nässenden Papeln am Skrotum aufgetreten.

Scholtz und Willmer konnten fast ausnahmslos innerhalb des ersten Jahres nach Abschluß der Kur, den größten Teil der Rezidive ja sogar innerhalb des ersten halben Jahres beobachten.

Vergleichen wir unsere Ergebnisse mit einer der größten der vorhandenen Statistiken, die sich mit der Frage der Syphilis-Rezidive nach Salvarsan-Quecksilberbehandlung befaßt, nämlich die von Löwenstein, die ca. 5000 Fälle umfaßt, so müssen wir feststellen, daß die von uns erhaltenen Resultate unserer Art der Luesbehandlung wesentlich bessere sind. So findet Löwenstein auf das Gesamtmaterial berechnet 73 % Rezidive (ca. $^3/_4$ der Fälle klinische und $^1/_4$ der Fälle serologische Rezidive). Rezidivfrei waren nur 27 % geblieben. Die entsprechenden Prozentzahlen unseres Materials beziffern sich auf 32,2 % Rezidive (28,6 % serologische und 3,6 % klinische); 67,8 % der Fälle sind rezidivfrei geblieben. Der Grund ergibt sich aus der Art der Dosierung des Salvarsans und des Quecksilbers.

Während Löwenstein Gesamtdosen Neosalvarsan verabreicht, die zwischen 0,6 und 2,25 g schwanken, wurden von uns, wie schon erwähnt, ungefähr das Dreifache der Löwensteinschen Höchstdosis gegeben. Auch die in Form der grauen Salbe von Löwenstein verwandte Quecksilbermenge bleibt um ein Fünftel bis ein Siebtel hinter unserer Dosierung zurück. Löwenstein selbst stellt schon in seiner Arbeit fest, daß diejenigen Luesfälle, die mit seinen Höchstdosen behandelt wurden, die günstigsten Resultate in Bezug auf Rezidivfreiheit ergaben; tatsächlich ist aus seinen Statistiken ersichtlich, daß die mit Höchstdosen behandelten Fälle um ca. 50 % bessere Resultate ergeben, als die mit kleineren Dosen behandelten (mit 0,6 gr beginnend).

Wir können also feststellen, daß mit den, die Toleranzgrenze der Salvarsane erreichenden Dosen wesentlich bessere Heilerfolge erzielt werden, als mit kleineren Dosen, wie sie der Löwensteinschen Arbeit zugrundeliegen.

Um ein einwandfreies Urteil über die Erfolge einer reinen Wismuttherapie zu erhalten, wurden die Kuren in der Hautklinik zu Gießen ohne Zuhilfenahme irgendwelcher anderer antisyphilitischer Mittel zu Ende geführt.

Bereits in den 80er Jahren war es Balzers Verdienst, auf Wismut für die Behandlung der menschlichen Syphilis hingewiesen zu haben. Bei seinen Versuchen an einem Hunde – er impfte subcutan Wismutcitrat ein – sah er jedoch schwerste Stomatitis, Colitis und eine Hornhauttrübung auftreten. Balzer schrieb diese Erscheinungen dem Wismut zu, jedoch erblickte man später hierin eine falsche Deutung einer anderen Komplikation, des zufälligen Hinzutretens einer Erscheinung der Hundestaupe. Dieses schreckte Balzer damals von der Fortsetzung seiner Versuche ab.

Bei der lokalen Anwendung von Bismutum subjodicum bei secundären und tertiären Formen der Lues in Nase, Rachen und Kehlkopf, hatte Masucci gute Erfolge aufzuweisen. Seine Versuche fallen ungefähr in die Zeit Balzers.

Erst zu Anfang des 20. Jahrhunderts findet man wieder in der Literatur Berichte über Wismutstudien. Im Jahre 1908 schrieb Uhlenhut über erfolgreiche Anwendung des Wismuts auf Trypanosomen. Viele Jahre nach Balzer hatten Sauton und Robert nach Verabreichung von Wismutsalzen bei Hühnerspirillose, Trypanosomiasis und Recurrensfieber sehr gute Erfolge erzielt. Durch ihre Erfolge ermutigt, hielten sie es für angebracht, das Studium auf dem Gebiete der Wismuttherapie der Lues fortzusetzen.

Wiederum hielten in Deutschland die schlechten Erfolge von Kolle und Ritz – es traten bei intravenösen Injektionen von colloidalem Wismutoxyd hochgradige Vergiftungserscheinungen auf – die Forscher von weiteren Versuchen ab, während man im Auslande aber, besonders in Frankreich, die Studien fortsetzte.

Die guten Erfolge Sautons in der Behandlung der Hühnerspirillose mit Wismut konnten Sazerac und Levaditi bestätigen, und sie erkannten an Hand von behandelten

Fällen die Heilwirkung des Kalium-Natrium-Wismuttartrats auf die menschliche Syphilis. Sie wandten in einem Falle von primärer, zwei Fällen secundärer und 2 Fällen tertiärer Lues Wismut an und konnten bei der primären Syphilis ein Verschwinden des Erregers am dritten Tage beobachten, während die zu Beginn positive Serumreaktion nach Abschluß der Behandlung dauernd negativ geblieben war. Ein rasches Zurückgehen der Krankheitserscheinungen fanden sie bei der sekundären Lues; jedoch blieb hier die Seroreaktion positiv. Im dritten Stadium der Lues konnten sie eine Abheilung der Erscheinungen noch 6 Wismutinjectionen feststellen. Allerdings sahen sie während der Behandlung in einzelnen Fällen Nebenerscheinungen, wie Wismutsaum und Stomatitis auftreten. Nach Erfahrung der beiden Forscher war das Wismuttartrat vorteilhaft subcutan und intramuskulär, nicht aber intravenös zu gebrauchen. Besser als die wässerige Lösung bewährte sich die intramuskulär angewandte ölige Auflösung, die zwar langsamer, aber nachhaltiger wirkte. So entstand in Frankreich das Trepol, eine 10 % ölige Suspension des Kalium-Natrium-Wismuttartrats.

Eine größere Anzahl von Versuchen stellten Fournier und Guénot an, die immer wieder zu guten Erfolgen führten. Bei Bekanntwerden der großen Erfolge dieser Forscher wandte die deutsche Industrie erneut den Wismutpräparaten ihr Interesse zu. Es kamen nun eine Menge deutscher Präparate in den Handel, deren ältestes das Bismogenol war. Wohl zeigte letzteres eine gute Wirkung, hatte aber dabei sehr unangenehme Nebenerscheinungen. Nadisan, Spirobismol u. a. m. sind ebenfalls in der Literatur oft beschrieben.

Die Nebenwirkungen bei Wismutbehandlung, die von Engelhardt, Schumacher und Spatz beschrieben wurden, kann auch ich in vollem Umfange bestätigen. Auch wir sahen in mehreren Fällen einen Wismutsaum des Zahnfleisches auftreten, der in 2 Fällen zu einer stärkeren Gingivitis führte. Geringe Stomatitis, leichte Temperatursteigerung bis 38,0 Grad, Erbrechen, Kopf-, Ohren- und häufiger Zahn-

schmerz waren zu beobachten, gaben aber keinen Anlaß, die Behandlung zu unterbrechen. Ein schwaches Wismutexanthem, das am Stamm, Gesicht, Hals, den Beugeseiten der oberen Extremitäten und an den Handrücken aufgetreten war, hinderte ebenfalls nicht die Fortsetzung der Therapie.

Von größerer Bedeutung ist der Einfluß des Wismuts auf die Nieren. Außer Albuminurien, die nach wenigen Tagen wieder verschwanden, konnten wir in drei Fäller eine ausgesprochene Zylindrurie beobachten, in zwei weiteren Fällen eine Epithelurie. Engelhardt fand bei einem bei Albuminurie und Epithelurie vorgenommenen Ureterenkatheterismus „den aus den Nierenbecken aufgefangenen Harn frei von Eiweiß, dagegen fanden sich im Harn der einen Niere reichlich Epithelien." Verfasser glaubt, daß es sich „nur um eine Reizwirkung des Wismuts auf die ableitenden Harnwege handelt".

In einer späteren Arbeit, die sich speziell mit Wismutschädigungen der Niere und der ableitenden Harnwege befaßt, kann Engelhardt mit Hilfe der Ureterencystoskopie feststellen, daß der größte Teil der Albuminurien gutartigen Charakters ist. Es handelt sich hier um Cystitiden, die durch eine Reizwirkung des wismuthaltigen Harns auf die Schleimhäute entstanden sind. „Außerdem ist anzunehmen, daß das sich mit Vorliebe in den Capillarendothelien deponierende Metall zu Ernährungsstörungen in der Schleimhaut Anlaß geben wird." Schwerere Formen der Entzündung kommen nur durch Hinzutreten einer bakteriellen Infection zustande. Eine Epithelurie seitens der Niere kann mit einer Cystitis verbunden sein. Nur in zwei Fällen konnte Verfasser nach Wismutschädigung der Nieren eine bakterielle Nephritis beobachten.

Meine Aufgabe ist es heute, näher auf Bismuto-Yatren einzugehen, da ich die mit diesem Präparat gemachten Erfahrungen mit den Ergebnissen der kombinierten Salvarsan-Quecksilberbehandlung der Lues vergleichen möchte.

Bismuto-Yatren kommt in zwei Formen in den Handel:

a) Als Bismuto-Yatren A, eine wässerige Lösung von Bismutyl-jod-oxychinolin-sulfosaurem Natrium von unbegrenzter Haltbarkeit (in einem ccm 10 mgr metallisches Wismut).

b) Als Bismuto-Yatren B, eine in reinstem Öl gleichmäßig fein verteilte Suspension der Chininverbindung der Bismutyl-jod-oxychinolin-sulfosäure (in einem ccm 36 mgr metallisches Wismut).

Ersteres wurde bei den Versuchen zu intravenöser, letzteres zur intramuskulärer Injektion angewandt.

Die Fälle wurden einzeitig kombiniert intravenös-intramuskulär und zwar durchschnittlich während 6 Wochen mit 250 mgr Wismut intravenös und 1080 mgr Wismut intramuskulär behandelt. Geringe Differenzen erklärten sich durch die individuell durchgeführte Dosierung.

Die kombiniert intravenös-intramuskuläre Wismuttherapie wurde von Engelhardt als erstem eingeführt. Später wurde dann von Giemsa die sogenannte Wechselspritze vorgeschlagen, die auf demselben Prinzip beruht, nur werden die intravenös-intramuskulären Injektionen (von Natrium-tribismutyltartrat Bi 5) nicht gleichzeitig, sondern abwechselnd gegeben. Durch Versuche wurde bewiesen, daß durch diese Art der Einverleibung das Wismut länger im Körper zurückbehalten und von größerer Wirkung auf die Lueserreger sein wird, da ja bei nur intravenösen Injektionen das Wismut sehr schnell wieder ausgeschieden wird. Bei intravenöser Einverleibung hat der größte Teil des Wismuts bereits nach 24 Stunden den Körper wieder verlassen und ist später nur noch in Bruchteilen von mgr im Harn (bis zum 32. Tag!) nachweisbar. Die intravenösen Injectionen wirken als Wismutschläge im Sinne Felkes. Hierbei ist die Remanenzwirkung des Metalles eine äußerst geringe, die Nachhaltigkeit der Wirkung daher keine sehr große.

Anders dagegen bei intramuskulären Injectionen; hier tritt nach einer vorübergehenden stärkeren Ausscheidung am ersten Tage eine allmähliche Steigerung ein, die ihr Maximum am 10. Tage erreicht, um dann wieder abzufallen.

In einer Arbeit von Lehner und Radnat wird gleichfalls über die Anwendung der Wismuttherapie berichtet; Verfasser sind aber von der von Engelhardt angegebenen Vorschrift (kombiniert intravenös-intramuskulär) abgekommen, da sie bei Anwendung des Präparates A zur intravenösen Injection Wismutintoxikationen befürchteten. Die Ablehnung der intravenösen Injectionen scheint sich besonders zu gründen auf Angaben anderer Autoren, die üble Zwischenfälle bei derartigen Injectionen beschrieben haben, wenigstens schreiben Verfasser nichts Näheres über von ihnen beobachtete Zwischenfälle. Der von ihnen zitierte Todesfall nach Wismutinjectionen ist sicher nicht dem Wismut als solchem zur Last zu legen. Diesen Standpunkt nahmen auch die Diskussionsredner auf der damaligen Sitzung der dermatologischen Gesellschaft in Berlin ein, die die Todesursache in einem anaphylaktischen Chok suchten.

Kommen wir nun zu den Ergebnissen einer reinen Wismutbehandlung!

II. Es standen uns 100 nur mit Bismuto-Yatren gleichzeitig intravenös-intramuskulär behandelte Fälle zur Verfügung. Die Zahl der mit anderen Wismutpräparaten behandelten Fälle reichte zur Aufstellung größerer Versuchsreihen nicht aus. Auch hier unterscheiden wir, wie oben, unter:

Fälle von primärer Lues mit negativer WaR.
Fälle von primärer Lues mit positiver WaR.
Fälle von rezenter Lues mit positiver WaR.
Fälle von rezenter Lues mit stark positiver WaR.
Fälle von latenter Lues mit positiver WaR.
Fälle von latenter Lues mit negativer WdR.
Fälle von tertiärer Lues.
Ein Fall von Lues maligna.

Von diesen 100 Fällen:

zeigte ein Fall *primärer Lues mit seronegativer Blutreaktion* bis zu Ende der Kur keinerlei Schwankungen der WaR im positiven Sinne.

Bei zwei Fällen *positiver Lues I* wurde die WaR im Laufe der Behandlung negativ.

Von 17 Fällen *rezenter Lues mit positivem Wassermann* konnten 7 völlig negativ entlassen werden, während 10 Fälle eine serologische Abschwächung erfahren hatten.

Von 40 Fällen *Lues II mit stark positiver Serumreaktion* waren am Ende der Kur 5 völlig negativ und 31 serologisch abgeschwächt. In 4 Fällen war die stark positive WaR unbeeinflußt geblieben.

Von 26 Fällen *latenter Lues mit positiver WaR* zeigten 8 zu Ende der Kur eine negative Blutreaktion. Bei 12 Patienten trat eine serologische Abschwächung ein, während 6 unverändert positiv geblieben waren.

Bei 10 Fällen *latenter Lues mit negativem Wassermann* war bis zur Entlassung keine Schwankung der negativen WaR im positiven Sinne nachweisbar.

Von 3 Fällen *tertiärer Lues* kamen 2 mit einer abgeschwächten Blutreaktion, ein Fall mit unverändert stark positiver WaR zur Entlassung.

Ein Fall von *Lues maligna,* der erst 6 Wochen nach einer Reizung mit Novoprotin sehr stark positiv wurde, konnte wieder mit negativer Serumreaktion entlassen werden.

Die angeführten Ergebnisse sind in nachstehender Tabelle übersichtlich zusammengestellt:

Tabelle II.

	Am Ende der Kur waren von ... Fällen	negativ	serolog. abgeschwächt	unverändert positiv
Lues I. neg. . .	1 (—)	1	—	—
Lues I. pos. . .	2 (1)	2 (1)	—	—
Lues II. pos. . .	17 (10)	7 (9)	10	— (1)
Lues II. stark pos.	40 (28)	5 (13)	31 (4)	4 (11)
Lues lat. pos. . .	26 (11)	8 (3)	12 (-)	6 (8)
Lues lat. neg. . .	10 (4)	10 (4)	—	—
Lues III.	3 (3)	—	2 (1)	1 (2)
Lues maligna . .	1 (1)	1	—	— (1)
	100 (58)	34 (30)	55 (5)	11 (23)

Aus dieser Tabelle ergibt sich, daß von 100 behandelten Fällen 34 negativ entlassen werden konnten. Bei 55 Patienten wurde durch die Behandlung eine Abschwächung der positiven Blutreaktion erzielt, während in 11 Fällen eine Beeinflussung der WaR nach der negativen Seite hin nicht erzielt wurde.

Unter 100 Fällen zu Beginn der Behandlung war bei 11 Patienten ein negativer Wassermann feststellbar. Berücksichtigen wir auch hier nur die Luesfälle in den verschiedensten Stadien, die mit positiver Blutreaktion zur Kur kamen (89), so können wir betreffs des Heilerfolges sagen, daß wir in 23 von diesen Fällen, also in 25,9 % eine negative Reaktion erzielen konnten; eine Abschwächung konnten wir in 55 Fällen, also in 61,8 % erreichen. Unbeeinflußt positiv blieb die Reaktion in 12,3 %.

Wie bereits oben erwähnt, ergeben auch hier die in Klammer gesetzten Zahlen die Fälle, die einer längeren klinischen Beobachtung unterstanden.

Leider konnten wir von diesen Fällen nur 58 % nachuntersuchen. Hiervon war bei 28 Patienten (48,2 %) Rezidivfreiheit feststellbar, während wir bei 27 Patienten (46,6 %) serologische und in 3 Fällen (5,2 %) serologische und klinische Rezidive beobachten konnten. Auch hier traten die meisten Rückfälle innerhalb der ersten 6 Monate auf.

Die klinischen Rezidive manifestierten sich, wie beim Salvarsan, in makulo-papulösem Exanthem und in Spirochaeten führenden Affektionen.

Die drei Fälle mit klinischen Rezidiven sind folgende:

1. Fall.

H. G. kommt mit einer rezenten Lues mit stark positiver WaR zur Behandlung. Infektion vor zwei Jahren. Nach 6 wöchentlicher Behandlung in der ihm 200 mgr Bi intravenös und 805 mgr Bi intramuskulär verabfolgt wurden, war der Wassermann unbeeinflußt geblieben. Außer Schmerzen an der Injectionsstelle waren keine Nebenerscheinungen feststellbar. Die Nachschau nach $6^1/_2$ Monaten ergab ein

makulo-papulöses Exanthem und eine unverändert stark positive Wassermannsche Reaktion $\frac{+++}{+++}$.

2. Fall.

Fr. D., der sich vor einem Jahr luetisch infizierte, kommt mit einer sekundären Lues mit stark positiver WaR $\frac{-+-}{+++}$ zur Untersuchung. Er wurde von uns während 5 Wochen mit 260 mgr Bi intravenös und 986 mgr Bi intramuskulär behandelt und konnte mit einem noch fraglich positivem Wassermann $\frac{---}{(+)--}$ entlassen werden. Nach 10 Wochen war bereits ein klinisches und serologisches Rezidiv feststellbar. WaR $\frac{+++}{+++}$. Ein am Kinn befindliches Syphilid war erhaben und derb sich anfühlend.

3. Fall.

W. S. kommt mit einer Lues rezens mit stark positiver $\frac{+++}{+++}$ WaR zur Aufnahme. Infektion vor etwa einem Jahr. Nach 7 Wochen langer Kur (mit einer Gesamtdosis von 340 mgr Bi intravenös und 864 Bi intramuskulär) konnte Patient mit negativem Wassermann $\frac{---}{---}$ entlassen werden. 6 Monate später trat ein klinisches, sowie serologisches Rezidiv auf. WaR $\frac{++-}{++-}$. Am Genitale Ulcera, zwei Condylomata lat. am Scrotum. Abstrich ergab: Pallida +++.

Die verhältnismäßig geringe Zahl der Nachuntersuchten erklärt sich durch die Art des Patientenmaterials. Dieses setzt sich zum großen Teil aus Wanderburschen zusammen, sodaß die Ermittlung dieser Patienten in einem größeren Prozentsatz vollkommen unmöglich war.

Der *seronegative Fall von primärer Lues* konnte nicht nachuntersucht werden.

Dagegen konnten wir einen Fall von *Primärlues* mit positivem WaR nachuntersuchen. Der mit negativem Wasser-

mann entlassene Patient zeigte bei der Nachschau weder klinische noch serologische Erscheinungen.

Von 17 Fällen *rezenter Lues mit positiver WaR* kamen 10 Patienten zur Nachkontrolle. Es zeigte sich, daß 7 Fälle seit Entlassung negativ geblieben waren, während 2 in der Beobachtungszeit negativ geworden sind. In einem Falle aber war nach 10 Wochen ein klinisches Rezidiv aufgetreten.

Von 40 Fällen *rezenter Lues mit stark positiver WaR* kamen nur 28 zur Nachuntersuchung. 6 Fälle, die mit negativem Wassermann entlassen wurden, zeigten auch jetzt noch eine negative Reaktion. 7 weitere Fälle wurden in der Remanenzzeit negativ. Bei 4 Fällen war eine serologische Abschwächung feststellbar, während 11 mit unverändert stark positiver Blutreaktion wiederkamen.

Von 26 Fällen *latenter Lues mit positiver WaR* konnten wir 11 nachuntersuchen und fanden, daß in einem Fall die WaR negativ geblieben war, während 2 Fälle in der Beobachtungszeit negativ wurden. 6 Fälle kamen mit unveränderter Serumreaktion zur Nachschau. Eine geringe Schwankung im positiven Sinne war bei zwei negativ entlassenen Fällen eingetreten. In einem Fall trat nach 10 Monaten ein klinisches Rezidiv auf.

Die Fälle von *latenter Lues mit negativer Blutreaktion*, die zur Nachschau kamen — 4 gegen 10 Fälle bei der Kur — zeigten auch jetzt weder klinische noch serologische Rezidive.

Von drei Fällen mit *tertiärer Lues*, die sämtlich zur Nachuntersuchung kamen, waren zwei Fälle unverändert positiv geblieben. Ein dritter Fall zeigte eine serologische Abschwächung gegenüber dem Entlassungsbefund.

Ein Fall von *Lues maligna*, der mit völlig negativer WaR entlassen werden konnte, kam nach 5 Monaten ohne manifeste klinische Erscheinungen mit einem positiven Wassermann zu der Nachschau.

Im ganzen waren also von 100 % nachuntersuchten Patienten:

51,8 % negativ,
8,6 % serologisch abgeschwächt,
39,6 % unverändert positiv.

Von diesen 51,8 % negativen Fällen waren 32,9 % seit Entlassung negativ geblieben, während 18,9 % in der Beobachtungszeit negativ geworden waren.

Zusammenfassung.

1) Wenn 100 auf vorerwähnte Art mit Salvarsan und Quecksilber behandelte Fälle der verschiedensten Stadien, unter Nichtberücksichtigung der Zeit, die zwischen Ansteckung und Behandlungsbeginn liegt, zur Behandlung kommen, so kann man annehmen, daß 53 % mit einem negativen Wassermann entlassen werden können. 29 % erfahren eine serologische Abschwächung der positiven Blutreaktion, während 18 % unverändert positiv bleiben.

2) Werden 100 an Lues erkrankte Patienten einzeitig intravenös-intramuskulär mit Bismuto-Yatren, wie oben erwähnt, behandelt, so ist nach unseren Ergebnissen zu erwarten, daß am Ende der Kur 34 % eine negative Blutreaktion zeigen, während der positive Wassermann in 55 % serologisch abgeschwächt wird und 11 % unverändert positiv bleiben.

3) Berücksichtigt man nur die Luesfälle, die mit positiver WaR in Behandlung kommen und mit Salvarsan-Quecksilber behandelt werden, so kann man sagen, daß von 100 Fällen 44,7 % negativ werden, während 34,1 % eine serologische Abschwächung des positiven Wassermanns erfahren. In 21,2 % wird die Serumreaktion unverändert positiv bleiben.

4) Berücksichtigt man nur mit Wismut behandelte Fälle, die mit einer positiven Blutreaktion zur Kur kommen, so ist zu erwarten, daß wir in 25,9 % einen negativen Wassermann erzielen werden. In 61,8 % wird der Wassermann serologisch abgeschwächt werden, während 12,3 % unveränderte Serumreaktion zeigen wird.

5) Bei 100, wie oben erwähnt, mit Salvarsan-Quecksilber behandelten Fällen können wir erwarten, daß zur Nachschau 60,7 % mit negativer WaR wiederkommen und 15,5 % eine serologische Abschwächung zu verzeichnen haben. In 23,8 % wird der Wassermann unbeeinflußt bleiben.

6) 100 mit Bismuto-Yatren behandelte Patienten werden zur Nachuntersuchung in 51,8 % eine negative WaR zeigen und in 8,6 % serologisch abgeschwächt sein. In 39,6 % dagegen wird die Serumreaktion unverändert positiv ausfallen.

7) Von 100 Fällen mit Salvarsan-Quecksilber behandelt, werden 67,8 % rezidivfrei sein, während 28,6 % serologische und 3,6 % serologische und klinische Rezidive zeigen werden.

8) Bei 100 mit Bismuto-Yatren behandelten Fällen wird in 48,2 % Rezidivfreiheit zu beobachten sein; in 46,6 % werden serologische, in 5,2 % serologische und klinische Rezidive auftreten.

9) Die größte Anzahl der Rezidive wird bei kombinierter Salvarsan-Quecksilberbehandlung, wie auch bei reiner Bismuto-Yatrenkur innerhalb der ersten 6 Monate zu beobachten sein.

10) Von 100 mit Salvarsan-Quecksilber behandelten Fällen werden während der Beobachtungszeit 13,1 % negativ werden, während in 47,6 % der negative Abgangsbefund sich nicht ändern wird. Die übrigen Prozentzahlen verteilen sich auf die Fälle, die eine serologische Abschwächung erfahren haben (15,5 %) oder die unverändert positiv geblieben sind (23,8 %).

11) Von 100 Fällen, die mit Bismuto-Yatren behandelt werden, ist zu erwarten, daß 18,9 % während der Remanenzzeit negativ werden, während 32,9 % seit Entlassung unverändert negativ bleiben werden. Auch hier verteilen sich die übrigen Prozentzahlen auf Fälle mit serologischer Abschwächung (8,6 %) und solche, die seit Entlassung unverändert positiv geblieben sind (39,6 %).

12) Eine endgültige Beurteilung des Kurerfolges kann erst nach Berücksichtigung der durch das remanierte Metall bewirkten Nachbeeinflussung der Krankheitserscheinungen, erfolgen. Von diesem Gesichtspunkt aus betrachtet, ergibt sich, daß man in 13,1 % mit Salvarsan-Quecksilber behandelten Fällen ein Negativwerden der Wassermannschen Reaktion bei Fällen, die mit positivem Wassermann entlassen wurden, erwarten kann. Bei Bismuto-Yatren dagegen ist eine Nachwirkung des Metalles durch die Depotbildung in 18,8 % zu erreichen, d. h. es ist damit zu rechnen, daß von 100 nach einer Kur mit positiver WaR entlassenen Patienten noch 18 eine Beeinflussung des Wassermanns im negativen Sinne nach 2–3 Monaten zeigen werden.

Wenn auch die Ergebnisse einer reinen Wismuttherapie verhältnismäßig gute sind, so kann eine Wismutbehandlung doch keinesfalls als Ersatz einer kombinierten Salvarsan-Quecksilberkur empfohlen werden. Eine absolute Indikation für eine reine Wismutkur besteht nur in Fällen, bei denen Salvarsan und Quecksilber aus irgend welchen Gründen kontraindiziert sind.

Zum Schlusse ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. Jesionek für Überlassung des Themas und Übernahme des Referats, Herrn Dr. Engelhardt, Assistent an der Hautklinik, für die Anleitung und Förderung bei der Anfertigung meiner Arbeit meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Literatur.

1) Balser: Comptes rend. de la société de Biologie, 1889, T. 41, S. 537.
2) Citron: Die Therapie d. Syphilis. Ztschrft. f. ärztl. Fortbildung, 1924, Nr. 7.
3) Citron: Münchner med. Wochenschrift, 1923, S. 928.
4) Engelhardt: Medizin. Klinik 1924, Nr. 17.
5) Engelhardt: Dermatol. Wochenschrift, 1925, Nr. 9.
6) Engelhardt: Dermatol. Zeitschrift, Juli 1924.
7) Felke: Münchn. med. Wochenschrift, 1922, Nr. 39.
8) Fournier et Guénot: Presse médicale, 1922, S. 426.
9) Fournier et Guénot: Comptes rend. de l'acad. des sciences, 1921, T. 173, S. 674.
10) Fournier et Guénot: Zentralblatt für Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd. 3, S. 542.
11) Giemsa: Dermatol. Wochenschrift, 1923, Nr. 24.
12) Giemsa; Münchn. med. Wochenschrift, 1922, S. 1452.
13) Hauck: Münchn. med. Wochenschrift, 1924, Nr. 32.
14) Kyrle: Dermatol. Zeitschrift, Bd. 35, H. 6, S. 313, 1922.
15) Kolle und Ritz: Deutsche med. Wochenschrift, 1919, S. 482.
16) Kolle: Deutsche med. Wochenschrift, 1923, S. 898.
17) Lomholt: Investigation into the circulation of thome heavy metals in the organism. (Mercury, Bismuth and Lead).
18) Lehner und Radnat: Die Behandlung der Syphilis mit Bismutpräparaten. Aus d. Hauptabtl. d. Budapester Graf Apponyi Albert-Poliklinik, Vorst. Prof. Török Lajos.

19) Löwenstein: Dermatol. Zeitschrift, Bd. 32, H. 4, 1921.
20) Löwenstein: Zentralblatt für Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd. 1, S. 254.
21) Möhlenböck: Die Bedeutung des Wismuts in der Medizin, besonders in der Behandlung der Syphilis. Aus d. Univers. Hautklinik, Gießen, Vorst. Prof. Dr. Jesionek.
22) Merks wissenschaftl. Abhandlungen, Wismutverbindungen Nr. 41, 1924.
23) Magnus: Klinische Wochenschrift, 1924, Nr. 28, S. 1275.
24) Masucci: Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Bd. 21, 1889, S. 903.
25) Oelze: Klinische Wochenschrift, 1924, Nr. 20, S. 883.
26) Ruge: Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Bd. 149, S. 297. Die vorläufigen Ergebnisse der Luesbehandlung bei der Marine.
27) Sazerac und Levaditi: Annales de l'institut Pasteur, 1922, T. 36, S. 1. Zentralblatt f. Haut- u. Geschlechtskrankheiten, Bd. 1, S. 254.
28) Sazerac und Levaditi: Zentralblatt f. Haut- u. Geschlechtskrankheiten, Bd. 3, S. 100.
29) Sazerac und Levaditi: Comptes rend. d. l'acad. des sciences, 1921, T. 172, S. 1391 und T. 173, S. 338, 1201.
30) Sauton und Robert: Annales de l'institut Pasteur, 1916, T. 30, S. 261.
31) Sitzungsbericht der dermatol. Gesellschaft in Berlin 1924.
32) Schumacher und Spatz: Münchn. med. Wochenschrift 1925.
33) Scholtz und Willmer: Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Bd. 132, 1921.

Lebenslauf.

Ich, Ludwig Bernhardt, Sohn des Kaufmanns Ludwig Bernhardt zn Gießen, wurde am 27. April 1900 in Gießen geboren. Vom 6. Lebensjahre an besuchte ich die Oberrealschule zu Gießen, bis ich im Mai 1918 zum Heeresdienst eingezogen wurde. Nach Kriegsende erhielt ich im März 1919 das Reifezeugnis und studierte seit Sommersemester 1919 an der Universität zu Gießen. Im April 1922 bestand ich das medizinische Vorexamen, im Januar 1925 das medizinische Staatsexamen.